



INTERNATIONAL
PARTNERSHIP *for*
MICROBICIDES

DOCUMENTO
INFORMATIVO

Ensayos clínicos de IPM



Febrero de 2008
4ª Edición

¿Cuál es el estado de la epidemia mundial de SIDA?

El SIDA es la enfermedad infecciosa más mortal del mundo y se cobra más de dos millones de vidas al año. Cada día se producen 7.000 nuevas infecciones por VIH, el virus que provoca el SIDA, y aproximadamente 33 millones de personas ya viven con él. En muchos lugares del mundo, el SIDA se ha convertido en un creciente desastre social y económico, al tiempo que una generalizada tragedia humana. En muchos países africanos, más del 15% de la población tiene VIH y la epidemia se está agravando en zonas de Asia, Europa del Este, así como en otras regiones del mundo.

Un microbicida seguro y eficaz podría suponer una nueva y poderosa herramienta para que las mujeres se protegieran a sí mismas del VIH, salvando millones de vidas.

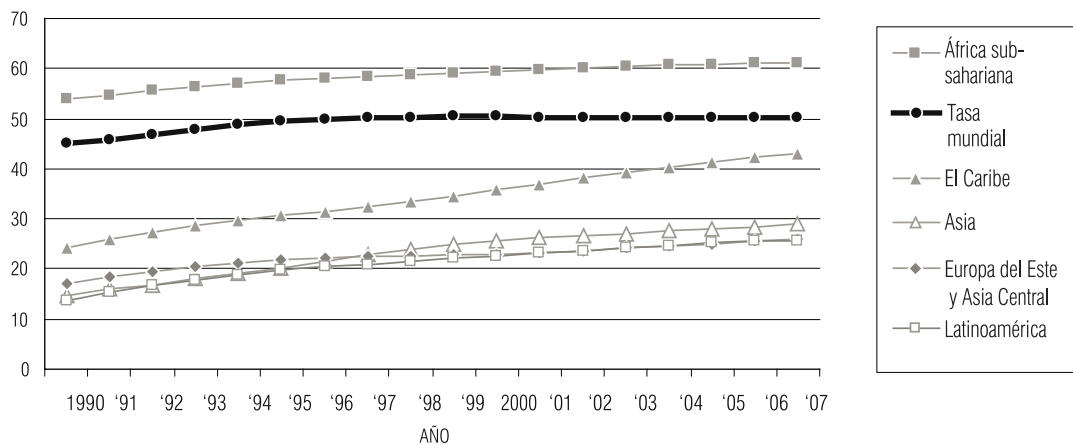
de las personas adultas que viven con VIH son mujeres y la prevalencia de VIH es tres veces superior en mujeres de entre 15 y 24 años que entre los hombres de esa misma franja de edad. El SIDA también afecta gravemente a las mujeres en muchos países industrializados. En Estados Unidos, el SIDA es una de las principales causas de muerte en mujeres de origen afroamericano de entre 25 y 34 años. Actualmente, en el mundo hay más de 15 millones de mujeres que viven con VIH.

¿Cuál es el impacto sobre las mujeres?

La epidemia de SIDA supone una dura y creciente carga para mujeres y chicas. En el África subsahariana, el 61%

Las mujeres se están infectando por VIH a un ritmo superior al de los hombres debido principalmente a su mayor susceptibilidad biológica y a la generalizada desigualdad de sexo. Muchas mujeres cuentan con poco o ningún control sobre las condiciones en las que practican sexo y, a menudo, no pueden negociar el uso

Porcentaje de adultos (>15 años) de sexo femenino que viven con VIH, 1990-2007



Fuente: ONUSIDA/OMS, Actualización de la epidemia de SIDA, diciembre de 2007

de condones. Un microbicida podría, potencialmente, poner en manos de las mujeres la capacidad de protegerse frente a la infección por VIH, salvando millones de vidas.

¿Qué es un microbicida?

Los microbicidas son productos vaginales cuyo objetivo es prevenir y reducir la transmisión del VIH durante las relaciones sexuales. Los microbicidas podrían adoptar la forma de gel, crema, supositorio vaginal, película o estar contenidos en un anillo vaginal que liberaría los componentes activos de forma gradual. Los microbicidas podrían constituir un complemento útil de otras medidas de prevención del VIH, incluyendo la educación en sexo más seguro, la distribución de condones, la realización de pruebas y *counselling* voluntarios, la realización de pruebas y tratamiento de infecciones de transmisión sexual, las campañas contra el estigma, los suministros seguros de productos sanguíneos, circuncisión masculina y (esperemos que algún día) una vacuna.

El proceso de desarrollo de un microbicida es largo y costoso. Aunque aún no se aprobado el uso de ningún microbicida, se han identificado docenas de sustancias que interrumpen la infección por VIH y se está estudiando su uso como microbicidas.

El proceso de desarrollo de un microbicida es largo y costoso. Aunque aún no se aprobado el uso de ningún microbicida, se han identificado docenas de sustancias que interrumpen la infección por VIH y se está estudiando su uso como microbicidas.

¿Cómo se prueban los microbicidas?

Todos los microbicidas candidatos deben pasar primero a través de un riguroso programa de exámenes y pruebas de laboratorio para asegurar que cuentan con un adecuado perfil de seguridad antes de ser probados en humanos. Este programa intensivo de pruebas preclínicas puede tardar de uno a varios años en completarse. Una vez un microbicida candidato supera de forma satisfactoria estas pruebas puede pasar a una serie de ensayos clínicos en humanos.

Los ensayos clínicos se realizan de forma secuencial: primero para determinar la seguridad y después para probar la eficacia (la capacidad para prevenir la infección por VIH). Los ensayos de seguridad iniciales implican pequeños números de mujeres en condiciones clínicas cuidadosamente controladas. Posteriormente, se realizan los estudios de seguridad más grandes, en los que el microbicida se administra a un rango más amplio de mujeres a lo largo de períodos más prolongados, a fin de obtener una base de datos de seguridad más completa.

Sólo una vez completados los estudios de seguridad pueden realizarse los ensayos clínicos de eficacia, a fin de probar la capacidad del microbicida para evitar la infección por VIH. Estos ensayos implican números mayores de mujeres y tienen que realizarse en aquellos lugares donde existen unas elevadas tasas de infección por VIH, de modo que los investigadores puedan observar si se produce una diferencia en las tasas de infección entre las personas que usan el microbicida candidato y las que no.

FOTO: Foto cortesía de Photographers, un servicio de The INFO Project



Los ensayos clínicos de seguridad pueden requerir de uno a dos años, mientras que los ensayos de eficacia pueden prolongarse durante tres años o más y requerir la presencia de miles de voluntarios. En consecuencia, los costes totales del desarrollo de un microbicida pueden elevarse a cientos de millones de dólares.

Si los estudios clínicos demuestran que un producto es seguro y eficaz, posteriormente las autoridades normativas nacionales regionales consideran la posibilidad de autorizar el uso del producto. (Véase el glosario para obtener más información sobre ensayos clínicos y terminología empleada frecuentemente).

¿Qué es IPM?

IPM es un partenariado de desarrollo de producto (PDP en sus siglas en inglés) sin ánimo de lucro establecido en 2002 y cuyo objetivo es prevenir la transmisión del VIH acelerando el desarrollo y disponibilidad de un microbicida seguro y eficaz para su uso por las mujeres en los países en vías de desarrollo.

IPM trabaja para aumentar la eficiencia de los procesos de desarrollo y prueba de productos microbicidas.

A través de colaboraciones con el sector privado (organizaciones farmacéuticas, biotecnológicas y de investigación clínica), así como con organismos sin ánimo de lucro y académicos, IPM trabaja para aumentar la eficiencia de los procesos de desarrollo y prueba de productos microbicidas.

Con el auspicio de de IPM, se están realizando (o se realizarán) numerosas actividades de investigación y desarrollo de microbicidas, entre ellas:

- examen de compuestos
- diseño de las formulaciones óptimas
- licencia y desarrollo de fármacos microbicidas
- establecimiento de capacidad de fabricación para ensayos de seguridad
- desarrollo de centros de investigación clínica
- realización de ensayos de seguridad
- realización de estudios de aceptabilidad de producto
- implementación de ensayos de eficacia a gran escala



Foto: Karl Grobl

DOCUMENTO INFORMATIVO: Ensayos clínicos de IPM

IPM identifica las tecnologías más prometedoras e invierte sus recursos para contribuir a su desarrollo como productos. Basándose en la experiencia extraída de la investigación terapéutica en VIH, IPM está desarrollando y probando una nueva generación de microbicidas candidatos que presentan una gran actividad frente al VIH. Estos productos candidatos se encuentran entre los primeros en emplear compuestos, tales como inhibidores de la transcriptasa inversa y de la entrada, cuyo objetivo es interrumpir la infección actuando sobre etapas concretas del ciclo vital reproductivo del VIH.

¿Cuál es el estado de los ensayos clínicos de IPM?

IPM patrocina estudios de seguridad de microbicidas en centros de investigación clínica de Bélgica, Kenia, Ruanda,

Tanzania y Suráfrica. Estos estudios comprueban la seguridad y aceptabilidad de dapivirina (TMC 120) en gel y en anillo vaginal. Dapivirina está diseñada para prevenir o interrumpir la replicación del VIH en las células humanas.

IPM también participa en el proceso de identificar y ayudar a desarrollar capacidad de investigación en como mínimo veinte centros de investigación clínica adicionales, situados en zonas de alta incidencia de VIH, en preparación para futuros estudios de eficacia de dapivirina y otros microbicidas candidatos. Los ensayos de eficacia a gran escala de IPM serán diseñados para responder una cuestión principal: ¿Es el producto seguro y eficaz en la prevención de la transmisión del VIH a mujeres seronegativas?

ESTUDIO	NOMBRE DEL ESTUDIO	LOCALIZACIÓN	n *	ESTADO DE PROGRESO
IPM001	Ensayo de seguridad de dapivirina en anillo vaginal	Bélgica	12	Completado
IPM003	Ensayo de seguridad de dapivirina en gel	Ruanda, Suráfrica, Tanzania	112	Completado
IPM004	Ensayo de farmacocinética de dapivirina en gel	Suráfrica	18	Completado
IPM005B	Ensayo de seguridad expandida de dapivirina en gel	Bélgica	36	Completado
IPM007	Protocolo de seroconversión	Varias sedes	N/D	Planeado
IPM008	Ensayo de seguridad de dapivirina en anillo vaginal	Bélgica	13	Completado
IPM009	Ensayo de eficacia de dapivirina en gel	Varias sedes	Por determinar	Planeado
IPM010	Ensayo de tolerancia masculina a dapivirina en gel	Bélgica	36	Planeado
IPM011	Estudio de seguridad y aceptabilidad del anillo vaginal	Kenia, Suráfrica, Tanzania	200	En marcha
IPM012	Ensayo de farmacocinética de dapivirina en gel	Bélgica	36	En marcha
IPM013	Ensayo de farmacocinética de dapivirina en gel vaginal	Bélgica	60	Planeado
IPM014	Ensayo de seguridad de dapivirina en gel	Malawi, Suráfrica, Tanzania	320	Planeado
IPM015	Ensayo de seguridad de dapivirina en anillo vaginal	Suráfrica, Tanzania	280	Planeado
IPM017	Ensayo de seguridad de dapivirina en anillo vaginal	Bélgica	46	Planeado
IPM018	Estudio de viabilidad del anillo vaginal	Bélgica	24	Completado
IPM020	Ensayo de seguridad de dapivirina en gel	Estados Unidos	140	Planeado
IPM021	Estudio de seguridad de dapivirina en anillo vaginal	Europa	140	Planeado

* Número estimado de voluntarios en el estudio

Dado que es frecuente que se produzcan cambios en el diseño del ensayo, puedes visitar el sitio web de IPM (sección Actividades Clínicas) para obtener el listado más reciente de los ensayos clínicos de IPM

¿Quién participará en los ensayos de IPM?

El general, los ensayos de microbicidas de IPM inscriben mujeres sanas seronegativas en situaciones de riesgo de infección por VIH. También se inscribirán hombres en algunos ensayos de IPM a fin de valorar la seguridad de los productos microbicidas.

No todas las mujeres que se ofrecen voluntarias para un ensayo clínico de microbicidas pueden ser inscritas en el estudio. Existen diversos motivos por los que algunas mujeres no son elegibles para la participación en ensayos de microbicidas, como por ejemplo estar embarazada o en período de lactancia, tener VIH o ser incapaz o no estar dispuesta a someterse a visitas clínicas regulares o a otros requisitos del estudio.

Para IPM y sus equipos de investigación, constituye una prioridad la protección de la salud y bienestar de las miles de mujeres africanas y europeas que deciden participar en los ensayos de microbicidas patrocinados por esa organización.

¿Qué son el "consentimiento informado" y el "estándar de cuidado"?

Se denomina *consentimiento* informado al proceso mediante el cual a una posible voluntaria se le proporciona información sobre un estudio clínico a fin de ayudarla a tomar la decisión de presentarse voluntaria o no para ese estudio. Todas aquellas personas que eligen inscribirse en un ensayo deben autorizar legalmente su participación. El consentimiento informado está regulado estrictamente por códigos internacionales de conducta y supervisado por comités éticos locales.

IPM tiene el compromiso de asegurar que todas las participantes en los ensayos que patrocina han dado su

Para IPM y sus equipos de investigación, constituye una prioridad la protección de la salud y bienestar de las miles de mujeres africanas y europeas que deciden participar en los ensayos de microbicidas patrocinados por esa organización.

consentimiento informado basado en una clara comprensión del estudio y de los potenciales riesgos y beneficios que suponen la participación. IPM reconoce que el consentimiento informado es un proceso dinámico que requiere la realización periódica de charlas con las participantes para asegurar la constante comprensión del estudio y su consentimiento en participar en el mismo. Las voluntarias del estudio podrían ser sometidas periódicamente a pruebas para comprobar la comprensión de conceptos críticos debatidos en el proceso de consentimiento informado. Todos los participantes en cualquier ensayo clínico son libres de abandonarlo en cualquier momento sin ninguna penalización.

El *estándar de cuidado* se refiere a los servicios, derechos y protecciones proporcionados a los participantes en un ensayo clínico. IPM ha desarrollado unas directrices exhaustivas para la realización de sus ensayos clínicos a través de un riguroso proceso de revisión ético y por iguales. Estas directrices detallan el compromiso de proporcionar constantemente a todos los y las participantes del estudio: *counselling*, condones masculinos y femeninos, tratamiento para quienes se infecten por VIH durante el transcurso del ensayo y tratamiento y compensaciones en el caso improbable de que se produzcan daños físicos por la participación en el ensayo.

El documento de las directrices para la realización de los ensayos clínicos de IPM está disponible en www.ipm-microbicides.org/guidelines.htm.

¿Qué cuidado se ofrecerá a las personas que se infecten por VIH durante el curso del ensayo?

Todas las personas que participan en ensayos de IPM reciben *counselling*, pruebas y tratamiento para infecciones de transmisión sexual, así como condones durante el curso del estudio para ayudarlas a evitar la infección por VIH.

Como parte de las directrices para la realización de sus ensayos clínicos, IPM se ha comprometido a proporcionar a todas las participantes del estudio que se infecten por VIH durante el curso del mismo un tratamiento antirretroviral adecuado. El inicio del tratamiento estará basado en las directrices gubernamentales del país anfitrión para el tratamiento antirretroviral o, en caso de que no existan directrices nacionales, en las directrices de tratamiento del VIH establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). IPM costeará el tratamiento antirretroviral de las participantes del estudio durante y después del ensayo clínico hasta que los programas nacionales de VIH sean capaces de asumir ese cuidado.

Las personas que se presenten voluntarias para los ensayos de IPM, pero resulten excluidas en el examen (es decir, no elegibles para la inscripción) porque ya sean seropositivas, recibirán un paquete de *counselling* posterior a la prueba y apoyo psicosocial. Estos servicios serán proporcionados inicialmente en el centro de estudio y posteriormente las mujeres serán referidas a los servicios sanitarios de la comunidad local. IPM está estableciendo acuerdos con los proveedores sanitarios locales cercanos al centro de estudio para referir pacientes, asegurando así que las mujeres no elegidas puedan recibir servicios de apoyo.

Incluso un microbicida parcialmente eficaz podría evitar millones de nuevas infecciones por VIH y reducir la incidencia general del virus en muchas partes del mundo.

¿Cómo se implican las comunidades en la investigación clínica?

IPM contempla la investigación clínica como una colaboración con las comunidades huéspedes. IPM se consagra en conseguir la completa participación de las comunidades en todos los aspectos de la planificación, desarrollo de protocolo, inscripción e implementación de los ensayos clínicos. Cada centro de investigación clínica patrocinado por IPM establecerá un proceso de asesoramiento comunitario en las etapas tempranas de la planificación del ensayo. Los equipos de investigación en los centros de estudio de IPM también emplearán diversos enfoques para conocer las perspectivas comunitarias e implicar a los miembros comunitarios como socios. Las actividades de trabajo social comunitario podrían incluir patrocinar programas educativos, organizar foros comunitarios periódicos, encuestar a los miembros de la comunidad, relacionarse con medios de comunicación locales y nacionales, crear un puesto de relación con la comunidad dentro del personal del estudio y colaborar con organizaciones no gubernamentales para informar a las comunidades sobre la investigación y conocer sus aportaciones.

¿Cuánto falta para que un microbicida esté disponible a nivel mundial?

De la primera generación de candidatos a microbicidas, sólo quedan dos en fase de ensayos de eficacia a gran escala. Una nueva generación de microbicidas se encuentra ya en la etapa de estudios de seguridad y aceptabilidad. Dados los plazos que se manejan actualmente en el desarrollo de

productos, cabe la posibilidad de contar con un microbicida en un periodo de unos 5 a 7 años. Después de esto, podríamos disponer de sucesivas generaciones de productos microbicidas aprobados, ya que el proceso de desarrollo y prueba de mejores microbicidas y combinaciones de éstos seguirá en marcha aunque ya se disponga de un producto en el mercado.

Los microbicidas sólo pueden tener un impacto duradero sobre la epidemia de SIDA si las mujeres en situación de mayor riesgo de infección tienen un acceso amplio a ellos. La preparación de un rápido acceso mundial a los microbicidas es el centro de varios aspectos del trabajo de IPM. IPM trata de identificar productos para desarrollar y probar con un coste de producción inherente reducido. IPM ya ha establecido acuerdos con socios comerciales para asegurar su derecho a hacer que los microbicidas estén disponibles en los países en desarrollo. IPM trabaja para identificar estrategias normativas que faciliten una rápida revisión de los microbicidas por las agencias reguladoras en países claves así como en Estados Unidos y Europa. Además, IPM está colaborando con donantes y organizaciones internacionales para establecer unos mecanismos de financiación adecuados para apoyar el acceso mundial a los microbicidas.

Este documento se revisa de forma regular para reflejar las últimas novedades referentes a los ensayos clínicos de IPM. Para más información, puedes visitar nuestro sitio web en www.ipm-microbicides.org o contactar con nosotros a través de correo electrónico en info@ipm-microbicides.org.

Glosario de Términos

Acontecimiento adverso: En los ensayos clínicos de microbicidas, un acontecimiento adverso es cualquier signo (por ejemplo, un hallazgo anómalo en pruebas de laboratorio), síntoma o enfermedad desfavorables e involuntarios asociados temporalmente al uso de un microbicida, se considere o no relacionado con el uso del microbicida en prueba.

Criterio de valoración principal: El criterio de valoración principal es el resultado general para cuya evaluación fue diseñado el protocolo del ensayo clínico.

Eficacia: Por eficacia nos referimos a la capacidad de un producto para lograr un efecto deseado. En el caso de los ensayos clínicos de microbicidas, la eficacia se refiere a la capacidad del producto para proteger a alguien de la infección por VIH y, quizás, de otros patógenos (más abajo se incluye más información sobre las fases de la investigación clínica).

Ensayos de reparto aleatorio a doble ciego: Por lo general, las personas inscritas en los estudios de eficacia son asignadas de forma aleatoria bien a un grupo de intervención (que recibe el microbicida candidato), bien a un grupo de control (que recibe un placebo no activo, sin fármaco). Estos ensayos se denominan "a doble ciego" porque ni los participantes del ensayo ni el personal de investigación saben si el voluntario ha recibido el microbicida candidato o el placebo.

Estudios de tolerancia: Los estudios de tolerancia masculina son diseñados para examinar los efectos de los microbicidas sobre las parejas sexuales masculinas.

Farmacocinética: Por farmacocinética nos referimos al estudio de la acción de los fármacos en el organismo humano, especialmente al tiempo necesario para la absorción del fármaco, la duración de su acción, su distribución en el organismo y su modo de excreción.

Los estudios farmacocinéticos ayudan a los investigadores a determinar el uso y dosificación adecuados de los fármacos.

- **Estudios de seguridad:** Estos estudios cuentan con un pequeño grupo de personas para evaluar la seguridad de un producto, determinar un rango seguro de dosificación, identificar efectos secundarios y medir la aceptabilidad del producto en los voluntarios del ensayo. Los estudios de seguridad también son conocidos como estudios de "Fase I".
- **Estudios de seguridad expandida:** El producto a evaluar es probado en un grupo de personas más grande durante un mayor período de tiempo para determinar mejor su seguridad, rango de dosificación adecuado y aceptabilidad. Estos estudios también son conocidos como ensayos de "Fase I/II" o de "Fase III".
- **Estudios de eficacia:** Estos estudios evalúan la eficacia del producto. En el caso de los microbicidas, los estudios de eficacia ponen a prueba la capacidad del producto para proteger a las personas de la infección por VIH y, quizás, de otros patógenos. Por lo general, en los ensayos de eficacia de las intervenciones de prevención del VIH se inscribe a un gran número de personas. En algunos ensayos de eficacia de microbicidas participarán miles de mujeres. Estos ensayos también son conocidos como de "Fase III".

Grupo de control: El grupo de control es un subconjunto de la población del ensayo clínico. Por lo general, las personas del grupo de control reciben un placebo en lugar del microbicida (o de la intervención que se estudie). Al final del ensayo de microbicidas, los investigadores comparan las tasas de infección por VIH entre las personas del "grupo de intervención" (aquellas que emplearon el microbicida candidato) y del grupo de control. Si existe alguna diferencia estadísticamente significativa en el número de infecciones entre ambos

grupos, con un menor número de infecciones en el grupo que empleó el microbicida, esto indicaría que es probable que éste haya proporcionado algún nivel de protección frente a la infección.

Incidencia: La incidencia se refiere al número o tasa de nuevas infecciones en un periodo de tiempo determinado. Por ejemplo, una tasa anual de incidencia de VIH del 2% significa que el 2% de la población se infectó por VIH en un año determinado.

Mecanismo de acción: Por mecanismo de acción nos referimos al modo en el que un microbicida, u otro producto, protege frente a la infección. Se están estudiando distintos mecanismos de acción en diferentes microbicidas candidatos. Un microbicida podría funcionar matando o inmovilizando de algún modo al VIH, podría establecer una barrera entre el virus y el tejido vaginal, podría potenciar las defensas naturales de la vagina frente al VIH o podría evitar que el virus se replique una vez dentro de la célula.

Microbicidas de primera y segunda generación: Los microbicidas de primera generación fueron desarrollados en los años 90 e incluyen productos que crean barreras físicas para el VIH o modifican el entorno químico de la vagina con el objetivo de dificultar la infección por el virus. Los microbicidas de segunda generación son productos que presentan una actividad específica frente al VIH, incluyendo microbicidas que emplean fármacos antirretrovirales. IPM centra sus esfuerzos para desarrollar productos de esta segunda generación de microbicidas candidatos.

Placebo: Un placebo es una formulación inactiva, sin ningún valor preventivo o terapéutico y cuyo uso ha sido determinado como seguro. En la mayoría de los ensayos clínicos, los participantes en el grupo de control reciben un placebo en lugar del producto que se está evaluando. Esto permite a los investigadores comparar los efectos de la intervención estudiada frente al placebo.

Prevalencia: La prevalencia se refiere al número total o tasa de infección actual en una población. Por ejemplo, una tasa de prevalencia de VIH del 15% significa que el 15% de la población vive con VIH en un momento dado.

Protocolo de seroconversión: El protocolo de seroconversión es el plan de acción del equipo de investigación en caso de que una persona inscrita en el ensayo se infecte por VIH durante el mismo. El protocolo de seroconversión forma parte del protocolo oficial del estudio y podría exigir un cuidado y tratamiento relacionados con VIH regulares para la persona inscrita, así como su referencia a un subestudio que incluya sólo personas con VIH.

Protocolo: Todos los ensayos clínicos se basan en un protocolo o plan de estudio. El protocolo detalla cómo se organizará e implementará un estudio, de modo que responda a cuestiones de investigación específicas y salvaguarde la salud de los voluntarios del ensayo. El protocolo describe qué tipo de personas podrían participar en el ensayo, el calendario de las pruebas, los procedimientos, las medicaciones y sus dosis y la duración del estudio.





MISIÓN DE IPM:

La misión de IPM es prevenir la transmisión del VIH acelerando el desarrollo y disponibilidad de un microbicida seguro y eficaz para su uso por las mujeres en los países en desarrollo.

OFICINA CENTRAL:

8401 Colesville Road
Suite 200
Silver Spring, Maryland 20910
EE UU

IPM BÉLGICA:

Rue du Trône, 98
3rd floor
1050 Bruselas
Bélgica

IPM SURÁFRICA:

Zomerlust Estate
PricewaterhouseCoopers Building
Bergriver Boulevard, Paarl, 7646
P.O. Box 3460, Paarl, 7620
Suráfrica

IPM – INSTALACIÓN CTM:

3894 Courtney Street
Suite 170
Bethlehem, PA 18017
EE UU

www.ipm-microbicides.org